

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 579**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2007 PCT/HU2007/000030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2007 WO07119085**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2007 E 07733847 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2013188**

54 Título: **Sal de cinc de rosuvastatina**

30 Prioridad:

13.04.2006 HU 0600293

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.03.2017

73 Titular/es:

**EGIS GYÓGYSZERGYÁR ZRT. (100.0%)
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**VÁGÓ, PÁL;
SIMIG, GYULA;
CLEMENTIS, GYÖRGY;
TÖMPE, PÉTER y
TÁPAI, SÁNDORNÉ**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 605 579 T3

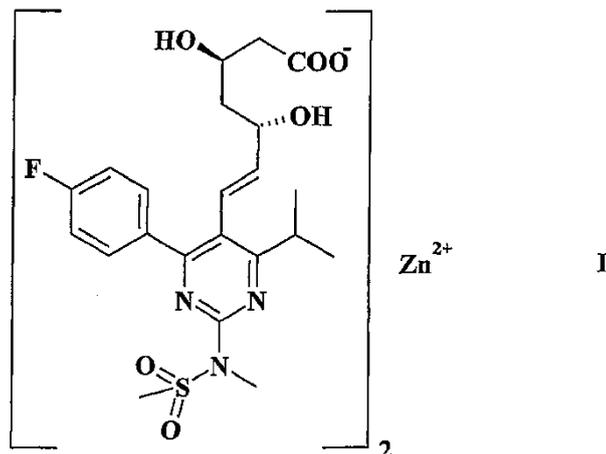
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de cinc de rosuvastatina.

5 **Campo de la invención**

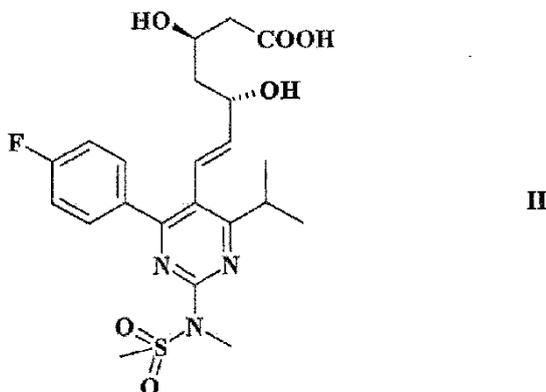
La presente invención se refiere a la sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metil-sulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (I),



10

a sus hidratos, a un procedimiento para su preparación, a productos medicinales que contienen dichas sales, y al uso de dichas sales en medicina.

15 El ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metil-sulfonil-amino)-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (II)



20 es conocido con la denominación común internacional (DCI) rosuvastatina.

Antecedentes técnicos de la invención

25 La rosuvastatina de la fórmula (II) se ha descrito por primera vez en la patente europea EP 0 521 471. La sal cálcica de rosuvastatina se usa en medicina para el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.

30 Las autoridades sanitarias están estableciendo criterios de calidad estrictos para los principios farmacéuticamente activos. Algunos de estos criterios están relacionados con la pureza química y estabilidad de los principios farmacéuticamente activos. Otro requisito oficial es la fabricación del producto medicinal con calidad satisfactoria, y que el producto medicinal deba tener una estabilidad apropiada. Tales criterios se determinan por y se publican en los artículos correspondientes de las farmacopeas.

35 En el caso de rosuvastatina de la fórmula (II), los requisitos básicos para el principio farmacéutico activo destinado al uso en productos medicinales son pureza elevada, estabilidad apropiada, y la posibilidad de una formulación simple.

Según la solicitud de patente internacional publicada nº WO 00/042024, la rosuvastatina amorfa de la fórmula II

obtenida según el procedimiento de la patente europea EP 0 521 471 se puede usar en la tecnología farmacéutica con grandes dificultades. A fin de eliminar esta desventaja, se preparan formas cristalinas que tienen propiedades físicas más ventajosas que el producto amorfo. Sin embargo, la fabricación de sal cálcica de rosuvastatina cristalina es un procedimiento de fabricación que requiere un volumen de producción elevado y da como resultado una gran pérdida de material.

El problema básico en la fabricación de la sal cálcica de rosuvastatina reside en el hecho de que el producto primario obtenido es muy poco filtrable y no se puede purificar de manera fácil. La solicitud de patente internacional publicada nº WO 04/14872 describe un producto no cristalino que tiene una filtrabilidad ventajosa. Según el procedimiento de dicha solicitud, la sal cálcica de tamaño de partículas ventajoso se prepara haciendo reaccionar una sal de metal alcalino, de amonio, de metilamonio o de tris(hidroximetil)metilamonio de rosuvastatina con cloruro cálcico en una disolución acuosa.

En la solicitud de patente internacional publicada nº WO 01/60804, se describen sales de amonio, de litio o de magnesio de gran pureza de rosuvastatina de la fórmula (II) a fin de resolver los problemas de producción que surgen durante la fabricación de rosuvastatina amorfa. Partiendo de las sales mencionadas anteriormente, es posible preparar rosuvastatina amorfa en una calidad adecuada para la fabricación de productos medicinales.

La solicitud de patente internacional publicada nº WO 2005/051921 describe un procedimiento similar, en el que las sales de isopropilamonio o de ciclohexilamonio de rosuvastatina se producen con gran pureza, y dichas sales se transforman en sal sódica o sal cálcica amorfa de gran pureza de rosuvastatina.

La solicitud de patente internacional publicada nº WO 2005/040134 describe sal cálcica amorfa de rosuvastatina de pureza diastereomérica elevada.

En el documento WO 2005/123082 A1 se describe una composición farmacéutica que comprende acipimox y rosuvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos. Como sales preferidas de rosuvastatina, se mencionan las sales sódicas, sales de calcio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de cinc, y las sales de hierro. Como ésteres adecuados de rosuvastatina, se mencionan ésteres formados con alcoholes alifáticos, alcoholes aromáticos, alcoholes heterocíclicos, en particular ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres alílicos, ésteres fenílicos de rosuvastatina.

El documento WO 2004/108691 A1 describe un procedimiento para la producción de sal cálcica de rosuvastatina (2:1).

El procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un éster de alquilo (C1-6) de ácido (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acético en un disolvente orgánico miscible con agua con ácido acuoso a una temperatura elevada;

b) hacer reaccionar la disolución resultante con un hidróxido de metal alcalino acuoso, y opcionalmente lavar la disolución de sal de metal alcalino acuosa resultante con un disolvente orgánico adecuado;

c) ajustar el pH de la disolución resultante entre pH 6 y pH 11;

d) eliminar el disolvente orgánico miscible con agua;

e) filtrar opcionalmente la mezcla resultante;

f) añadir una sal cálcica soluble en agua al filtrado, para formar la sal cálcica del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; y

g) aislar el producto de la etapa f).

A. Graul et al. Drugs of the future 1997, 22(9), 956-968 describen la síntesis de atorvastatina cálcica, su actividad farmacéutica y estudios clínicos realizados con el compuesto.

El documento EP 1 336 405 describe formulaciones de atorvastatina estabilizadas con adiciones de metal alcalino. La atorvastatina amorfa puede ser una o más de atorvastatina cálcica, atorvastatina magnésica, atorvastatina aluminica, atorvastatina de hierro, y atorvastatina de cinc. En los ejemplos, como ingrediente farmacéutico se usa atorvastatina amorfa y atorvastatina magnésica.

El documento WO 2006/017698 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una estatina y un aceite omega-3. Como estatinas, se usan pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, y cerivastatina. Las sales preferidas de las estatinas son una sal cálcica de pravastatina, una sal cálcica de

fluvastatina, una sal magnésica de pravastatina, y una sal de cinc de pravastatina.

El documento WO 03/068739 describe un método para fabricar una forma amorfa de la sal hemicálcica de atorvastatina.

5 Según el procedimiento descrito, el producto primario, sal cálcica amorfa de rosuvastatina, se cristaliza en la primera etapa, el producto así obtenido se transforma subsiguientemente en la forma amorfa.

10 En resumen, se puede concluir que, según el estado de la técnica, la fabricación de sal cálcica de rosuvastatina adecuada para la preparación de productos medicinales es un procedimiento particularmente intrincado. El producto bruto se debe de someter a etapas adicionales de purificación y cristalización a fin de obtener un producto adecuado con respecto a la pureza y a las propiedades físicas. Los procedimientos conocidos son difíciles de ponerse en funcionamiento en un procedimiento a escala industrial, y el uso de tales procedimientos conocidos da a menudo como resultado una pérdida significativa de material, y por lo tanto es no económico.

15 **Sumario de la invención**

El objetivo del presente trabajo de investigación y desarrollo fue desarrollar una nueva sal de ácido [(+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (II) que tiene estabilidad elevada, que mantiene o potencia el efecto farmacológico característico del grupo de las estatinas, y que se puede preparar en una calidad adecuada para la fabricación de productos medicinales.

El objetivo anterior se resuelve según la presente invención.

25 La base de la presente invención es el reconocimiento sorprendente de que la sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (I) y sus formas hidratadas satisfacen todos los criterios anteriores, puesto que dicha sal es adecuada para la producción de productos medicinales, tiene excelente estabilidad frente al calor y la luz, y se puede producir con gran pureza mediante procedimientos industrialmente convenientes.

30 **Descripción detallada de la invención**

Según el primer aspecto de la invención, se proporciona la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I), que se puede preparar con gran pureza directamente adecuada para la fabricación de productos medicinales. La sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) es nueva.

La ventaja de la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) en comparación con la sal cálcica de rosuvastatina conocida según el estado de la técnica reside en el hecho de que la sal de cinc se puede preparar con gran calidad, mediante un procedimiento simple que se puede aumentar fácilmente de escala hasta la producción industrial. Otra ventaja de la sal de cinc de rosuvastatina es que se puede manipular muy fácilmente, y que el pretratamiento del producto primario para formulación farmacéutica no requiere ningún procesamiento posterior.

La sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) es estable frente al calor y la luz, lo que es una ventaja durante el procesamiento farmacéutico, la formulación y durante el uso como medicamento. El producto se puede usar ventajosamente para el tratamiento de los trastornos del metabolismo de lípidos, tales como hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.

Según el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar rosuvastatina de la fórmula (II) con un compuesto de cinc.

Según la primera variante del procedimiento adecuada para la preparación de sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I), se hace reaccionar ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metil-sulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (II) con un alcoholato de cinc, y se aísla la rosuvastatina de cinc de la fórmula (I) así obtenida.

Como alcoholato de cinc, se puede usar un compuesto de la fórmula (III)



60 en la que R representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende 1 a 4 átomos de carbono,

en una cantidad de 0,5 a 0,6 equivalentes molares calculada en base a la cantidad molar de rosuvastatina de la fórmula (II).

65 La reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados son alcoholes alifáticos que comprenden 1

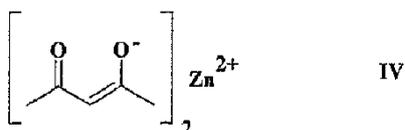
a 4 átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol, 2-propanol o 1-butanol; cetonas alifáticas que comprenden 3 a 8 átomos de carbono; ésteres alifáticos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono, o éteres alifáticos que comprenden 4 a 8 átomos de carbono, o sus mezclas.

- 5 La preparación de la sal se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a una temperatura entre 25 y 50°C.

10 El producto se aísla evaporando el disolvente. Opcionalmente, la disolución se puede tratar con gel de sílice antes de la evaporación del disolvente. El residuo de la evaporación se tritura con un gran exceso de un éter que comprende 4 a 8 átomos de carbono, preferentemente con éter dietílico, y los sólidos así obtenidos se filtran.

15 Una segunda posibilidad para aislar el producto es disolver el residuo de la evaporación obtenido sin tratamiento con sílice en un éster alifático que comprende 2 a 8 átomos de carbono, y tratar con sílice la disolución así obtenida. Tras la filtración repetida, el disolvente se evapora parcialmente, y el residuo se agita con un gran exceso de un éter que comprende 4 a 8 átomos de carbono, preferentemente con éter dietílico, y el producto precipitado se filtra.

Según la segunda variante del procedimiento, la rosuvastatina de la fórmula (II) se hace reaccionar con un enolato de cinc de la fórmula (IV),



El enolato de cinc de la fórmula (IV) se usa en una cantidad de 0,5 a 0,6 equivalentes molares, calculada en base a la cantidad molar de rosuvastatina de la fórmula (II).

- 25 La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados son alcoholes alifáticos que comprenden 1 a 4 átomos de carbono. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente entre 25-40°C.

- 30 El producto se puede aislar tratando la disolución con sílice, filtrando, concentrando la disolución evaporando el disolvente, y precipitando el producto añadiendo un gran exceso de un éter que comprende 4 a 8 átomos de carbonos, preferentemente mediante la adición de éter dietílico.

- 35 Según la tercera variante para la preparación de sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I), la sal de metal alcalino del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (II) se hace reaccionar con una sal de cinc inorgánica u orgánica de ácidos inorgánicos u orgánicos, y el producto así obtenido de la fórmula (I) se aísla.

- 40 En el procedimiento, las sales de cinc de ácidos inorgánicos u orgánicos se seleccionan preferentemente de cloruro de cinc, sulfato de cinc o acetato de cinc.

La sustancia de partida es preferentemente la sal sódica del compuesto de la fórmula (II).

- 45 La reacción se puede llevar a cabo en agua usando una sal de cinc soluble en agua, por ejemplo cloruro de cinc, sulfato de cinc o acetato de cinc. La reacción también se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos, por ejemplo en alcoholes alifáticos que comprenden 1 a 4 átomos de carbono, en cetonas que comprenden 3 a 10 átomos de carbono, incluyendo acetona, o en nitrilos alifáticos, tal como acetonitrilo. El disolvente mencionado anteriormente se puede usar en forma de mezclas entre sí o con agua.

- 50 Según una forma de realización del procedimiento, se usa cloruro de cinc disuelto en etanol o en agua o sulfato de cinc disuelto en agua, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 25 y 50°C.

- 55 Según la forma de realización particularmente preferida de la presente invención, la sal sódica de rosuvastatina de la fórmula (II) se hace reaccionar con una cantidad de 0,5 equivalentes molares de sulfato de cinc en una disolución acuosa a una temperatura entre 25 y 40°C. El producto se aísla de la mezcla de reacción acuosa mediante filtración o mediante lavado del producto desde la disolución acuosa usando un disolvente inmiscible con agua. Subsiguientemente, la fase orgánica se separa, se concentra hasta un pequeño volumen, y se aísla la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I).

- 60 Los disolventes inmiscibles con agua ventajosos para la extracción de sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) son ésteres alifáticos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono, que son buenos disolventes para sal de cinc de rosuvastatina, por ejemplo formiato de etilo, acetato de etilo o acetato de metilo. La sal de cinc de rosuvastatina de la

fórmula (I) se aísla concentrando el extracto hasta un pequeño volumen y precipitando la sal de cinc de rosuvastatina mediante adición de un éter que comprende 4 a 8 átomos de carbono, preferentemente éter dietílico.

5 La sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención es similar a otras sales de rosuvastatina conocidas según el estado de la técnica, por ejemplo la sal de calcio, con respecto a que ninguna de ellas tiene una temperatura de fusión definida. Por lo tanto, la sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención se caracteriza en los ejemplos por la temperatura de comienzo de la fusión.

10 Además, se ha descubierto que la sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención se puede obtener en forma anhidra así como en forma hidratada. La sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) se obtiene generalmente en forma de hidrato en el caso en que el disolvente usado durante la preparación de la misma sea un disolvente acuoso o mezcla de disolventes. Sin embargo, en el caso en el que se usen disolventes orgánicos durante la reacción de formación de la sal, se produce la forma anhidra.

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan productos medicinales que comprenden sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

20 Los productos medicinales según la presente invención contienen generalmente el principio farmacéutico activo en una concentración de 0,1 a 95 por ciento en peso, preferentemente 1 a 50 por ciento en peso, lo más ventajosamente 5 a 30 por ciento en peso.

25 Los productos medicinales según la presente invención se pueden administrar oralmente (por ejemplo en forma de polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos masticables, cápsulas, microcápsulas, gránulos, grageas, pastillas, disoluciones, suspensiones o emulsiones), parenteralmente (por ejemplo como inyecciones intravenosas, intramusculares o intraperitoneales, o en forma de infusiones), rectalmente (como supositorios o enemas de retención), transdérmicamente (por ejemplo como parches), en forma de implantes, o se pueden administrar tópicamente (por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o parches). Las preparaciones medicinales sólidas, semisólidas o líquidas que contienen la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) se pueden preparar según los métodos de tecnología farmacéutica conocida según el estado de la técnica.

30 Los productos medicinales sólidos que contienen sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) preparados para administración oral pueden contener vehículos o agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, fosfato cálcico, celulosa microcristalina), agentes ligantes (por ejemplo, gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona), disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona), auxiliares para formar comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicoles, ácido silícico, sílice, dióxido de silicio), y tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio).

35 Los productos medicinales líquidos que contienen sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) adecuados para administración oral se pueden preparar en forma de disoluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones, y pueden contener agentes de suspensión (por ejemplo, gelatina, carboximetilcelulosa), emulsionantes (monooleato de sorbitán), disolventes (por ejemplo, agua, aceites, glicerol, propilenglicol, etanol), amortiguadores (por ejemplo, amortiguador de acetato, de fosfato, de citrato), o estabilizantes (por ejemplo, 4-hidroxibenzoato de metilo).

40 Los productos medicinales líquidos que contienen sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) preparados para uso parenteral son disolución isotónica estéril, que pueden contener agentes conservantes y amortiguadores además del disolvente.

45 Los productos medicinales semisólidos que contienen sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I), por ejemplo supositorios, contienen el principio activo disperso homogéneamente en el vehículo (por ejemplo, polietilenglicol o manteca de cacao) de la preparación.

50 Los productos medicinales que contienen sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención como principio activo contienen dicho compuesto como formas de dosificación unitarias.

55 Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) para la fabricación de medicinas.

60 Los productos medicinales que contienen sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención se pueden producir usando los métodos de tecnología farmacéutica conocidos del estado de la técnica. El principio activo se mezcla con vehículos o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables sólidos o líquidos, y la mezcla se lleva hasta una forma de dosificación farmacéutica. Los métodos y los vehículos o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables son conocidos a partir de la bibliografía (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

65 La sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metil-sulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-

dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico de la fórmula (I) se puede usar para el tratamiento de hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis, que comprende administrar al paciente que necesita de tal tratamiento la sal de cinc de rosuvastatina según la presente invención en una dosis clínicamente eficaz.

- 5 En los siguientes ejemplos se describen detalles adicionales de la presente invención sin limitar la propia invención a dichos ejemplos.

Ejemplo 1

- 10 Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

15 Se disuelven 4,16 mmoles de ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico en 70 ml metanol, y se añaden 0,60 g (2,13 mmoles) de monohidrato de acetilacetato de cinc a esta disolución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante ocho horas. Tras este período, se añade 1,0 g de sílice, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra hasta un décimo de volumen evaporando el disolvente. El residuo se mezcla con un volumen de 20 veces de éter dietílico, el precipitado se filtra, se lava con éter dietílico y se seca a 40°C a vacío. De este modo, se obtienen 2,05 g (93 %) de producto, que comienza a fundir a la temperatura de 137°C.

20 IR (KBr): 3423, 1546, 1381, 1156 cm^{-1} .

25 RMN H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,72 (dd, J=5,9 Hz, 7,7 Hz, 2H), 7,27 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,52 (d, J=15,9 Hz, 1H), 5,54 (dd, J=5,1 Hz, 15,9 Hz, 1H), 4,94 (b, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,26 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,16 (dd, J=7,7 Hz, 14,5 Hz, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,4 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 2

- 30 Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

35 Se disuelven 3,85 g (8,0 mmoles) de ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico en 40 ml de acetato de etilo, y a esta disolución se añade la disolución de 0,62 g (4,0 mmoles) de etilato de cinc en 40 ml de etanol. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra, y el disolvente se evapora. El residuo se tritura con 50 ml de éter dietílico. La suspensión se filtra, los sólidos se disuelven en 50 ml de acetato de etilo, y la disolución se agita con 2 g de gel de sílice durante tres horas. El gel de sílice se separa por filtración, se evapora un volumen de dos tercios del disolvente, y el residuo se agita en un volumen de diez veces de éter dietílico. La sal de cinc precipitada se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. De este modo, se obtienen 2,8 g (68%) de sal de cinc de rosuvastatina, que comienza a fundir 137°C.

Ejemplo 3

- 45 Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

50 Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, con la diferencia de que la reacción se lleva a cabo agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dieciséis horas. De este modo, se obtienen 3,0 g (73 %) de sal de cinc de rosuvastatina.

Ejemplo 4

- 55 Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

60 Se disuelven 4,16 mmoles de ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico en 70 ml de acetato de etilo, y, a esta disolución, se añaden a temperatura ambiente 4,2 ml (1,0 mmol/ml) de disolución etanólica recientemente preparada de etilato de sodio. Con agitación continua, la disolución de 2,0 mmoles de cloruro de cinc preparada en 10 ml de etanol se añade durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a 50°C, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se evapora hasta un décimo de volumen, y el producto se hace precipitar con un volumen de diez veces de éter dietílico. Subsiguientemente, el producto se filtra y se seca a 50°C. De este modo, se obtienen 1,8 g (86 %) de sal de cinc de rosuvastatina, que comienza a fundir a 136°C.

65

Ejemplo 5

Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

5 El compuesto del título se prepara según el procedimiento del ejemplo 4, con la modificación de que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. De este modo, se obtienen 1,65 g (77%) del compuesto del título, que comienza a fundir a 137°C.

10 **Ejemplo 6**

Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1)

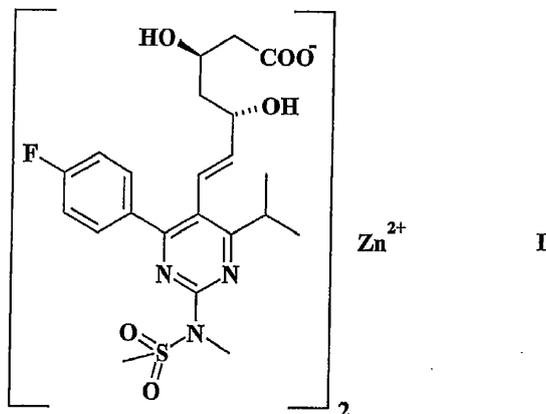
15 El compuesto del título se prepara según el procedimiento del ejemplo 4, con la diferencia de que, como reactivo, se usan 2,0 mmoles de sulfato de cinc disuelto en agua, y la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. Tras separar la capa acuosa, el producto se aísla evaporando dos tercios del disolvente y triturando el residuo en un volumen de diez veces de éter dietílico. El sólido precipitado se filtra y se seca a la temperatura de 50°C. De este modo, se obtienen 1,76 g (81%) de sal de cinc de rosuvastatina, que comienza a fundir a 138°C.

20

REIVINDICACIONES

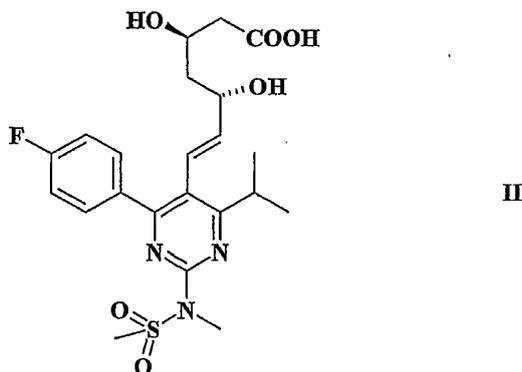
1. Sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1) de la fórmula (I)

5



e hidratos de la misma.

10 2. Procedimiento para la preparación de sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1) de la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-hepteno-carboxílico de la fórmula (II)



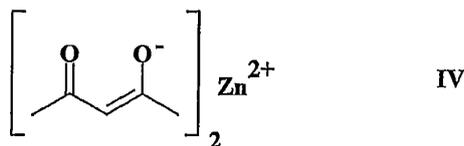
15

o una sal del mismo en un disolvente acuoso u orgánico, con un alcoholato de cinc de la fórmula (III)



20

en el que el resto de alcoholato contiene un grupo alquilo que presenta 1 a 4 átomos de carbono, y aislar la sal de cinc de rosuvastatina así obtenida de la fórmula (I), o la rosuvastatina de la fórmula (II) se hace reaccionar con un enolato de cinc de la fórmula (IV)



25

y la sal de cinc de rosuvastatina así obtenida de la fórmula (I) se aísla, o

30 la sal del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico con un metal alcalino se hace reaccionar con una sal de cinc inorgánica u orgánica de un ácido inorgánico u orgánico, y se aísla la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I).

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que el metal alcalino es el sodio.

35 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la sal de cinc inorgánica u orgánica de un ácido

inorgánico u orgánico se selecciona de entre el grupo de cloruro de cinc, sulfato de cinc y acetato de cinc.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la formación de la sal se lleva a cabo en el caso de la reacción con un alcoholato de cinc o enolato de cinc a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente, y en el caso de la reacción con cloruro de cinc o sulfato de cinc, el cloruro de cinc se disuelve en etanol o agua y el sulfato de cinc se disuelve en agua y la formación de la sal se lleva a cabo a una temperatura entre 25 y 50°C.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que, en el caso de la reacción con un alcoholato de cinc, la formación de la sal se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de entre alcoholes alifáticos que presentan 1 a 4 átomos de carbono, cetonas alifáticas que presentan 3 a 8 átomos de carbono, ésteres alifáticos que presentan 3 a 8 átomos de carbono, o éteres alifáticos que presentan 4 a 8 átomos de carbono, en el caso de la reacción con un enolato de cinc, la formación de la sal se lleva a cabo en alcoholes alifáticos que comprenden 1 a 4 átomos de carbono, y en el caso de la formación de la sal con una sal de cinc inorgánica u orgánica de un ácido inorgánico u orgánico, la formación de la sal se lleva a cabo en agua, alcoholes alifáticos que comprenden 1 a 4 átomos de carbono, cetonas que comprenden 3 a 10 átomos de carbono, o nitrilos alifáticos.
7. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que se utiliza como disolvente en el caso de la reacción con alcoholato de cinc metanol, etanol, 2-propanol o 1-butanol, y, en el caso de la reacción con cloruro de cinc, sulfato de cinc o acetato de cinc acetona o acetonitrilo.
8. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que el alcoholato de cinc o enolato de cinc utilizado para la formación de la sal se utiliza en una cantidad de 0,5 a 0,6 equivalentes molares, calculada sobre la cantidad molar de rosuvastatina de la fórmula (II) o sal de la misma.
9. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción mediante precipitación.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que la precipitación se lleva a cabo utilizando un disolvente de tipo éster alifático que presenta 2 a 8 átomos de carbono mezclado opcionalmente con un éter alifático que contiene 4 a 8 átomos de carbono y un antidisolvente de tipo éter que presenta 4 a 8 átomos de carbono.
11. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la sal de cinc de rosuvastatina de la fórmula (I) se obtiene en forma amorfa, cristalina o parcialmente cristalina.
12. Utilización de la sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-hepteno-carboxílico (2:1) para la preparación de productos medicinales.
13. Productos medicinales que contienen sal de cinc del ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenocarboxílico (2:1) de la fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.